

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
MATEMATIKAI INTÉZET
VALÓSZÍNŰSÉGELEMÉLETI ÉS STATISZTIKA TANSZÉK



Gerencsér Balázs

Convergence analysis of Markovian systems

(Markovi folyamatok konvergenciájának vizsgálata)

című doktori értekezésének tézisei

Matematika Doktori Iskola
Vezető: Laczkovich Miklós
az MTA rendes tagja

Elméleti Matematika Doktori Program
Vezető: Szűcs András
az MTA levelező tagja

Témavezető: Tusnady Gábor
az MTA rendes tagja

2012 Október

1. BEVEZETÉS

Az értekezésben több olyan kérdést vizsgálunk, amelyek bizonyos Markovi folyamatok hosszútávú viselkedésére vonatkoznak. Bár a Markovi folyamatok rendelkeznek a legegyszerűbb összefüggőségi struktúrával (független azonos eloszlású folyamatokon túl), mégis meglepően nehéz problémákat kapunk, amint kissé szokatlan példákhoz nyúlunk.

A 2. fejezetben biológiai öröklődés adja a Markov folyamat amit vizsgálunk. Valóban, egy gyermek genetikai információja csak a szülőkön keresztül függ az ősöktől. A bonyolalmat azt jelenti, hogy egy gyereknek két szülője van, emiatt családfa nem egyszerűen egy lánc. Bemutatjuk, mit lehet tudni ilyen jellegű folyamatok hosszútávú viselkedéséről, általános esetben és speciálisan biológiai modellekből származó folyamatokra. Ezentúl statisztikai vizsgálatokat is végzünk a magyar populációs adatokra történő illesztéssel. A 2. fejezet a [6] cikkben alapul. Ez közös munka témavezetőmmel, Tusnády Gáborral illetve Ráth Balázssal, aki javaslatokat adott a modellre illetve a 2.1 Tétel bizonyítására. Utóbb kiderült, hogy nagyon hasonló modellt Dawson is vizsgált [2].

A 3. fejezetben keverési idő becslésével foglalkozunk. Bár legtöbbször felső becslések keresése a feladat bizonyos Markov-láncok keverési idejére, mi most láncok egy osztályából szeretnénk a legjobbat megtalálni. Ez azt is jelenti, hogy szeretnénk egy univerzális alsó korlátot az osztályban található láncok keverési idejére. Igyekszünk megszabadulni a reverzibilitási feltételtől, ami ugyan egy kényelmes technikai feltevés, viszont alaptalan korlátozást jelent a vizsgált Markov-láncokra. A 3. fejezet a [4] és [5] cikkeken alapul. A kutatás ezen része John Tsitsiklis segítségével és vezetésével történt.

2. BI-MARKOV FOLYAMATOK KONVERGENCIÁJA

Jelen esetben szexuális populációval foglalkozunk melyben működik szelekció, a generációk szinkronizáltak és a vizsgált időtartomány evolúciós szempontból rövidnek tekinthető. Egy rögzített születési rendellenesség előfordulásaira fókuszálunk, amely bizonyos gének mutációjával áll kapcsolatban. Feltesszük, hogy a rendellenesség kialakulásának szempontjából az érintett lókuszok szerepe azonos, következésképp elegendő a mutáns gének számát számontartani. Az utódok genetikai információjának kialakításához rekombinációs, mutációs és szelekciós lépéseket kell végrehajtanunk.

A rekombináció során feltesszük, hogy az érintett lókuszok száma nagyon nagy és a mutáns gének egymástól függetlenül, $1/2$ valószínűséggel öröklődnek. Ha a szülők x illetve y mutáns génnel rendelkeztek, akkor a gyerek számára továbbörökített mutáns gének száma $\text{Binom}(x + y, 1/2)$ eloszlású.

A gyerek ezen felül mutációnak is ki van téve, melynek egy független $\text{Poisson}(\mu)$ eloszlású véletlen változó hozzáadása felel meg.

A mutáns gének számának ismeretében két dolgot kell kideríteni a gyerekről: vajon érintett-e a rendellenességben illetve termékeny-e. Feltesszük, hogy minden mutáns gén függetlenül okozhatja a rendellenesség megjelenését vagy a termékenység elvesztését. A két jelenség összefügg, ha egy gén a termékenység elvesztését okozza, azzal a rendellenesség kialakulása jár. Annak a valószínűsége, hogy egy mutáns gén *nem* okoz rendellenességet Δ , annak hogy *nem* akadályozza a termékenységet ρ . Az előzők alapján $\rho > \Delta$. Összefoglalva, minden egyes mutáns gén a következő véletlen hatással van:

- Δ valószínűséggel nem változtat semmit.
- $\rho - \Delta$ valószínűséggel a rendellenesség megjelenését okozza, de a termékenységet meghagyja.
- $1 - \rho$ valószínűséggel rendellenességet és terméketlenséget is okoz.

A kapott dinamikát *Poisson modellnek* nevezzük.

Szeretnénk a genotípus eloszlásának hosszútávú viselkedését leírni. Könnyen látható, hogy szelekció nélkül, ami a mutáns géneket kiszűri a populációból, a mutáns gének száma korlátlanul nő. Következésképp egy stacionárius eloszlás létezéséhez $\rho < 1$ szükséges. Azt állítjuk, hogy ezen feltétel mellett az eloszlás stabilizálódik. Azt is feltehetjük, hogy a paraméterek eltérnek nőkre $(\mu_f, \rho_f, \Delta_f)$ és férfiakra $(\mu_m, \rho_m, \Delta_m)$. A Dawson által vizsgált modell [2] nem vesz figyelembe nemi különbséget, viszont bevezet egy kitüntetett gént, ami módosíthatja a paramétereket. Nem látunk okot arra, hogy a μ_f, μ_m mutációs ráták eltérjenek, de ezt megengedve általánosabb modellhez jutunk. A bizonyítás fő ötleteit Ráth Balázs adta.

2.1. Tétel. *Amennyiben $\rho_f, \rho_m < 1$, a mutáns gének tetszőleges kezdeti eloszlásai esetén a populáció eloszlásban tart egy Poisson eloszlás-párhoz az alábbi paraméterekkel:*

$$\lambda_f = \frac{\rho_f \rho_m (\mu_m - \mu_f) + 2\rho_f \mu_f}{2 - \rho_f - \rho_m}, \quad \lambda_m = \frac{\rho_f \rho_m (\mu_f - \mu_m) + 2\rho_m \mu_m}{2 - \rho_f - \rho_m},$$

nőkre, és férfiakra.

Tegyük fel ezután, hogy a populáció már a stacionárius állapotban van. Könnyen ellenőrizhető, hogy egy újszülött mutáns génjeinek száma Poisson eloszlást követ, a nemtől függően a következő eloszlásokkal:

$$\frac{\lambda_f + \lambda_m}{2} + \mu_f = \frac{\lambda_f}{\rho_f}, \quad \frac{\lambda_f + \lambda_m}{2} + \mu_m = \frac{\lambda_m}{\rho_m}.$$

Következésképp annak a valószínűsége, hogy egészséges:

$$p_f = \exp\left(\lambda_f \frac{\Delta_f - 1}{\rho_f}\right), \quad p_m = \exp\left(\lambda_m \frac{\Delta_m - 1}{\rho_m}\right).$$

Hasonlóan, a termékenység valószínűsége:

$$\tilde{p}_f = \exp\left(\lambda_f \frac{\rho_f - 1}{\rho_f}\right), \quad \tilde{p}_m = \exp\left(\lambda_m \frac{\rho_m - 1}{\rho_m}\right).$$

Bár ezek egyszerű kifejezések, ha egyszerre nézünk rá egy családfára, egy sokdimenziós összefüggő eloszlást látunk. Olyan kérdésekre szeretnénk megtalálni a választ, mint „Mi egy beteg gyerek nagynénjére a rendellenesség feltételes valószínűsége?”

Azt állítjuk, hogy az ilyen valószínűségeket fel tudjuk írni zárt alakban. A kapott formulák sokszor óriásiak, de a levezetésük reális erőfeszítéssel megvalósítható. Ezt a családfák rekurzív egyszerűsítésével tesszük. A legegyszerűbb példaként egy beteg gyerek testvérére a rendellenesség feltételes valószínűsége:

$$q_S = 1 - \frac{\exp\left(\left(\mu_y + \frac{\lambda_f + \lambda_m}{2}\right)(\Delta_y - 1)\right) - \exp\left(\mu_x(\Delta_x - 1) + \mu_y(\Delta_y - 1) + \frac{\lambda_m + \lambda_f}{4}((\Delta_x + 1)(\Delta_y + 1) - 4)\right)}{1 - \exp\left(\left(\mu_x + \frac{\lambda_f + \lambda_m}{2}\right)(\Delta_x - 1)\right)},$$

ahol x, y a gyerekeknek és a testvérének a nemét jelöli (m vagy f).

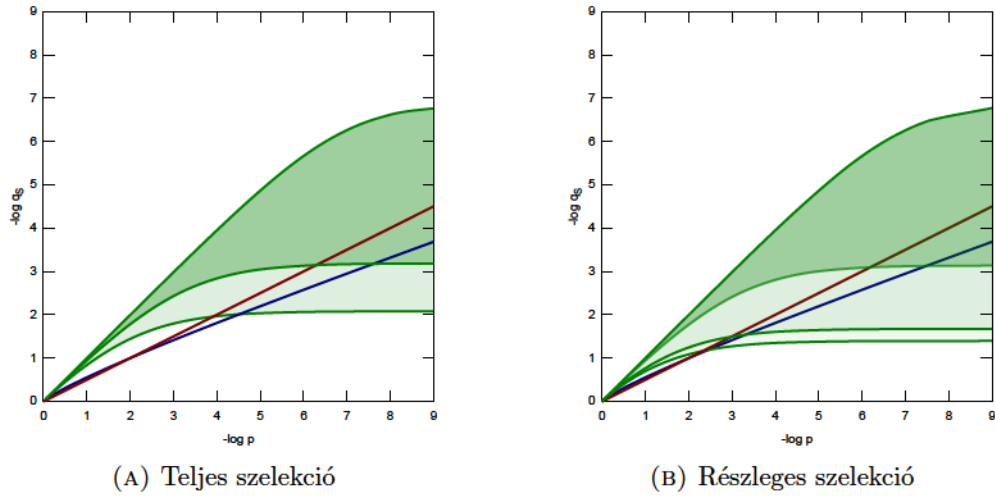
A modell ellenőrzéséhez meg kell néznünk, mennyire van összhangban biológiai alapelvekkel, illetve mennyire illeszkedik magyar populációs adatokra. A Poisson modellt összehasonlítjuk továbbá a klasszikus Gaussi modellel is, melyet Czeizel és Tusnády használt [1].

Első körben egy öröklődési modelltől azt várjuk, hogy elsőfokú rokonokra magas legyen a feltételes valószínűség, azaz $q_S \gg p$. Egy másik összehasonlítási alap az Edwards által adott közelítés [3], amely szerint $q_S \approx \sqrt{p}$.

A technikai részleteket mellőzve az 1. ábrán mutatjuk a $\log p$ és $\log q_S$ közti kapcsolatot $\mu \in [5 \cdot 10^{-5}, 3]$ és $\Delta \in [0.1, 1)$ paraméterekre. A bal oldali ábrán teljes szelekció van, azaz $\rho = \Delta$, a jobb oldalon a szelekció részleges, azaz $\rho = (1 + \Delta)/2$.

A felső átlós vonal az Edwards formulának pontosan megfelelő értékeket mutatja, az alsó a hagyományos Gaussi modell értékeit. Azokat a paraméterértékeket részesítjük előnyben, ahol a rendellenesség nagyjából örökletes, azaz $\lambda \gg \mu$. Ennek megfelelően a tartományt három részre osztjuk, ahol $\lambda \geq 10\mu$, $10\mu > \lambda \geq \mu$ illetve $\mu \geq \lambda$ (felülről lefele). Bár a modell nem teljesíti a formulát általában, a paraméterek megfelelő választása mellett igen. Emellett látszik az is, hogy ritka rendellenességekre a Poisson modell lényegesen nagyobb feltételes valószínűségeket tud elérni. További összehasonlításokat végeztünk nemtől függő paraméterekkel és távolabbi rokonokkal, ezek összhangban vannak az ímént tapasztaltakkal.

Egy másik módja a modell ellenőrzésének, hogy megnézzük az illeszkedés jóságát magyar adatokra. Ezeket a populációs adatokat Czeizel és Tusnády könyvéből kölcsönöztük [1].



1. ÁBRA. Modell valószínűségek és az Edwards formula

Az 1. táblázatban bemutatjuk ezeket az értékeket. A divergenciák súlyozott átlagát számoljuk az összes rokonra. Más szemszögből ez normalizált log-likelihood csökkenése, amikor a valódi gyakoriságokat a modellből jósolt valószínűségekre cseréljük.

rendellenesség	Divergencia az össze rokonra	Divergencia az elsőfokú rokonokra
ASB	0.012189	0.000615
CLP	0.005341	0.008989
CHPS	0.007234	0.007099
VSD	0.005122	0.003212
CDH-BB	0.031767	0.002309
CDH-CB	0.050819	0.007456
STEV	0.007865	0.007432

1. TÁBLÁZAT. Divergencia a Poisson modell magyar adatokra való illesztésekor

Végül következzenek az illesztésből kapott paraméterek az egyes rendellenességekre a 2. táblázatban.

rendellenesség	μ_m	μ_f	ρ_m	ρ_f	Δ_m	Δ_f	λ_m	λ_f
ASB	0.015	0.026	0.018	0.010	0.018	0.010	0.00027	0.00026
CLP	0.012	0.0075	0.019	0.143	5.0e-14	0.085	0.00024	0.0012
CHPS	0.020	0.006	0.069	0.078	0.061	0.00052	0.0015	0.00052
VSD	0.016	0.013	0.0040	0.023	1.7e-17	1.3e-17	6.2e-5	0.00031
CDH-BB	0.036	0.175	0.028	0.142	3.4e-32	0.105	0.0014	0.027
CDH-CB	0.030	0.237	0.010	0.137	6.5e-16	0.102	0.00050	0.035
STEV	0.015	0.0073	0.091	0.048	0.047	1.2e-14	0.0015	0.00039

2. TÁBLÁZAT. Magyar adatokra illesztett Poisson modell paraméterei

A szelekciós mechanizmus amit jelen fejezetben vizsgálunk biztosítja a stabilitást. A divergencia értékek elfogadhatóak, egyedül a λ paraméterekre kapott extrém kicsi értékek jelentenek problémát. Ez azt jelenti, hogy a mutáns gének száma tipikusan 0, és egyetlen rossz gén megjelenése okozza a rendellenességet vagy a szelekciót. Ennek ellenére ez nem jelenti azt, hogy az érintett gének száma alacsony lenne. Ahogy említettük, részleges megoldásnak tartjuk a jelenlegi állapotot. Ez az első elfogadható megoldása a problémának, ami kezelhető és praktikus alkalmazható modellt ad. Más modellekben amikor a szelekciót egy küszöb elérése jelenti (mint például a Gaussi modell), még nem tudjuk a stabilitást bizonyítani.

Bizonyos szempontból a Poisson modell gazdagabb, mint a Gaussi, mivel a rendellenesség megjelenése véletlenszerű. Ez a modell közel áll a domináns Mendeli öröklődéshez korlátozott expresszióval. A helyzet meglehetősen komplex, amikor az expressziós valószínűség függ a nemtől. Amikor a paraméterek nemenként eltérhetnek, a Poisson modell gazdagabbá válik: a feltételes valószínűségek (hogy egy beteg gyerek rokona érintett a rendellenességben) erősebb nemfüggést produkál, mint a Gaussi modellben. A következő kérdés az, hogy a környezeti hatásokat is figyelembe véve a Poisson modell jobb illeszkedést mutat-e, mint a Gaussi.

3. MARKOV-LÁNC KEVERÉSI IDŐ BECSLÉSEK

Ismert, hogy egy véges állapotú irreducibilis aperiodikus Markov-lánc tart a stacionárius eloszlásához. Ennek leírására szükségünk van egy metrikára, ami eloszlások távolságát méri. Egyik általánosan elterjedt lehetőség erre a *totális variáció norma*, ami a következő:

3.1. Definíció. Egy \mathcal{X} -en értelmezett ν előjeles mérték totális variáció normája

$$\|\nu\|_{\text{TV}} = \max_{A \subseteq \mathcal{X}} |\nu(A)|.$$

Természetesen adódik a kérdés, hogy mi a konvergencia sebessége. Ez kifejezetten fontos az alkalmazások szempontjából, amikor a Markov-lánc csak korlátozott ideig futthat. Egy lehetőség ennek a sebességnek a számszerűsítésére a *keverési idő* bevezetése:

3.2. Definíció. Adott egy Markov-lánc \mathcal{X} -en melynek stacionárius eloszlása π , átmenetmátrixa $P = (p_{ij})$, ahol p_{ij} jelöli az átmenetvalószínűséget i -ből j állapotba. A lánc keverési idejét az alábbi módon definiáljuk:

$$t_{\text{mix}} = t_{\text{mix}}(P, \varepsilon) = \max_{\sigma \in \mathcal{P}(\mathcal{X})} \min \{k : \|\sigma P^k - \pi\|_{\text{TV}} \leq \varepsilon\}.$$

Bizonyos argumentumokat el fogunk hagyni, amikor azok egyértelműek vagy lényegtelenek.

Markov láncok egy lényeges osztályát alkotják a *reverzibilis* láncok. Ezeknél sokszor egyszerűbb a keverési idők becslése, ld. pl. Kelly [7].

3.3. Definíció. Egy Markov-láncot *reverzibilisnek* nevezünk, ha stacionárius helyzetből indulva az (i, j) és a (j, i) átmenet valószínűsége megegyezik. Formálisan:

$$\pi_i p_{ij} = \pi_j p_{ji} \quad \forall i, j.$$

Célunk az, hogy megtaláljuk a lehető legjobb keverési időt az átmenetvalószínűségek módosításával, de az engedélyezett átmenetek megtartásával. Ezentúl a stacionárius eloszlásnak is mindig az egyenletesnek kell maradnia. Első eredményünk olyan Markov-láncokról szól, ahol az engedélyezett átmenetek egy kört alkotnak.

3.4. Tétel. Tekintsünk egy Markov-láncot az n csúcsú körön, melynek duplán sztochasztikus átmenetmátrixa P . Létezik olyan globális $C > 0$ konstans, melyre

$$t_{\text{mix}}(P, 1/8) \geq Cn^2.$$

Ismert, hogy a egy n csúcsú körön a legjobb reverzibilis Markov-lánc keverési ideje n^2 nagyságrendű. Ennek fényében az előző tétel azt mondja, hogy a reverzibilitási feltétel feloldása ebben az esetben nem segít.

Abban a reményben, hogy ezen gyorsíthatunk, növeljük az engedélyezett átmenetek számát néhány véletlen „hosszú” él hozzáadásával. Az elérendő élsűrűség $cn^{-\alpha}$ valamely $\alpha \in (1, 2)$ -re. Magyarán $cn^{2-\alpha}$ extra élet várunk. Három különböző módot mutatunk ezen élek kiválasztására.

M1: Egy véletlen párosítást választunk a $\{[in^{\alpha-1}], 0 \leq i < n^{2-\alpha}\}$ csúcsokon, melyek egy $[n^{2-\alpha}]$ méretű majdnem ekvidisztáns rendszert alkotnak.

M2: Az összes lehetséges hosszú élből $[n^{2-\alpha}]$ darabot egyenletesen kisorsolunk.

M3: Az összes lehetséges hosszú élre függetlenül kisorsoljuk, hogy szerepeljen-e vagy sem. A bekerülés valószínűsége minden élre $n^{-\alpha}$.

Első körben az egyszerű struktúrájú *homogén* láncokkal foglalkozunk, melyekben három átmenetvalószínűség jelenik meg: $q_c + r$ az óramutató járásával megegyező, $q_c - r$ az azzal ellenkező átmenetekre a körön és $q_l/d(\alpha)$ a hosszú élekre. A $q_c > r > 0, q_l > 0$ értékek globális konstansok. Problémát okozhat, ha egy csúcsból sok hosszú él fut ki és emiatt a kimenő valószínűségek összege 1-nél nagyobb lesz. Az alábbi tétel biztosítja, hogy ez nem okoz gondot.

3.5. Tétel. *Létezik olyan $d(\alpha) : (1, 2) \rightarrow \mathbb{N}$ függvény, hogy aszimptotikusan majdnem mindig (a.m.m.) nincs csúcs $d(\alpha)$ -nál több hosszú éllel. Ez teljesül $M1$, $M2$ és $M3$ gráfokra is.*

Következésképp amennyiben $2q_c + q_l \leq 1$ és a megfelelő $d(\alpha)$ -t használjuk, a homogén Markov-lánc a.m.m. megengedhető lesz.

A 3.4. tétel felhasználásával beláthatjuk a következő korlátot:

3.6. Állítás. *$M1$ lánc esetén tegyük fel, hogy a hosszú élek csúcsai pontosan ekvidisztáns módon helyezkednek el. Ekkor a homogén láncra*

$$t_{\text{mix}} \geq Cn^{2\alpha-2}.$$

A további keverési idő korlátok a *konduktancia* becslésén alapulnak.

3.7. Definíció. Egy \mathcal{X} -en értelmezett Markov-lánc konduktanciája

$$\Phi = \min_{\emptyset \neq S \subsetneq \mathcal{X}} \Phi(S) = \min_{\emptyset \neq S \subsetneq \mathcal{X}} \frac{Q(S, S^C)}{\pi(S)\pi(S^C)} = \min_{\emptyset \neq S \subsetneq \mathcal{X}} \frac{\sum_{i \in S, j \in S^C} \pi_i p_{ij}}{\pi(S)\pi(S^C)},$$

ahol S^C jelöli S komplementerét.

3.8. Tétel. *Homogén $M1$ lánc esetén a következő becslés a.m.m. teljesül:*

$$c_1 d(\alpha)^{-1} n^{1-\alpha} < \Phi < c_2 n^{1-\alpha}.$$

3.9. Tétel. *Homogén $M2$ lánc esetén a következő becslés a.m.m. teljesül:*

$$c_1 d(\alpha)^{-1} \frac{n^{1-\alpha}}{\log n} < \Phi < c_2 \frac{n^{1-\alpha}}{\log n}.$$

3.10. Tétel. *Homogén $M3$ lánc esetén a következő becslés a.m.m. teljesül:*

$$c_1 d(\alpha)^{-1} \frac{n^{1-\alpha}}{\log n} < \Phi < c_2 \frac{n^{1-\alpha}}{\log n}.$$

A konduktancia és a keverési idő közti kapcsolatot Lovász és Simonovits tételével [8] tudjuk megteremteni. Itt nincs szükség a Markov-lánc reverzibilitására, cserébe fel kell tennünk, hogy a lánc *lusta*. Egy lánc *lusta*, ha $p_{ii} \geq 1/2$ minden i -re.

3.11. Tétel. *Aperiodikus, irreducibilis, lusta Markov láncokra érvényes az alábbi becslés:*

$$c_1 \frac{1}{\Phi} \leq t_{\text{mix}} \leq c_2 \frac{1}{\Phi^2} \log \left(\frac{1}{\pi_*} \right),$$

ahol $\pi_* = \min_i \pi_i$.

Mivel jelen esetben a stacionárius eloszlás mindig egyenletes, az utolsó logaritmikus tényező egyszerűen $\log n$ -et ad.

3.12. Következmény. *Homogén reverzibilis M1 lánc esetén a.m.m. áll a következő becslés:*

$$c_1 n^{2\alpha-2} < t_{\text{mix}} < c_2 d(\alpha)^2 n^{2\alpha-2} \log n.$$

Hasonlóan, homogén reverzibilis M2 és M3 láncokra

$$c_1 n^{2\alpha-2} \log^2 n < t_{\text{mix}} < c_2 d(\alpha)^2 n^{2\alpha-2} \log^3 n.$$

Nem-reverzibilis homogén láncokra az aszimptotikus korlátok az alábbi módon alakulnak:

$$\begin{aligned} c_1 n^{\alpha-1} &< t_{\text{mix}} < c_2 d(\alpha)^2 n^{2\alpha-2} \log n, \\ c_1 n^{\alpha-1} \log n &< t_{\text{mix}} < c_2 d(\alpha)^2 n^{2\alpha-2} \log^3 n. \end{aligned}$$

homogén M1 illetve homogén M2, M3 láncokra.

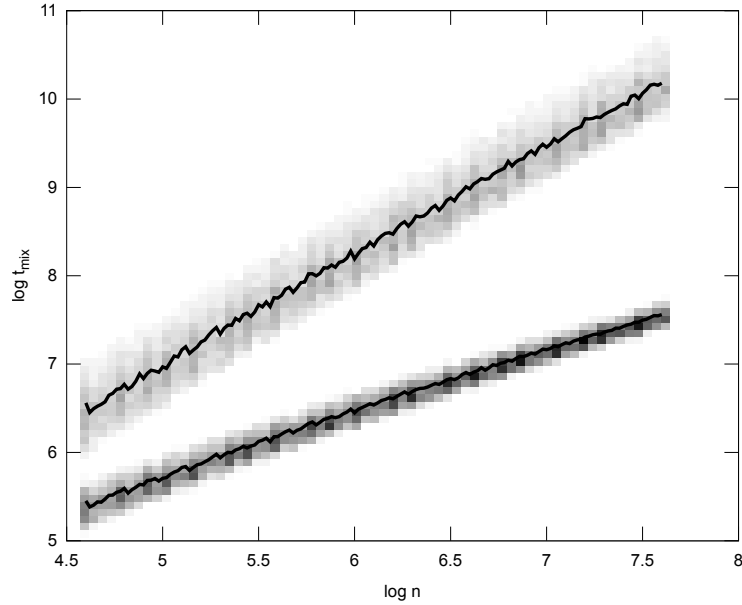
Ezen a ponton a becslések könnyen továbbvihetőek az alábbi módon:

3.13. Következmény. *A 3.12. következmény korlátai teljesülnek a leggyorsabb M1, M2, M3 láncokra is.*

Nem-reverzibilis esetben az alsó és felső becslések elég távol vannak egymástól. Mégis, bízunk benne, hogy lényeges gyorsítás érhető el velük, ahogy ezt a 2. ábra mutatja. Ezen az ábrán reverzibilis és nem-reverzibilis M2 Markov-láncok keverési idejeit látjuk, $\alpha = 1.5$ -re.

A kapott keverési idők egy log-log skálájú hisztogramként láthatók. A felső tartomány tartozik a reverzibilis láncokhoz, az alsó a nem-reverzibilisekhez. A két vastag vonal az átlagokat mutatja méreteként.

Az ábra tisztán mutatja, hogy a nem-reverzibilis láncok lényegesen gyorsabbak, mint a reverzibilisek. Bízunk benne, hogy ezt a különbséget képesek leszünk meghatározni a jövőben. Egyelőre nem kísérreljük meg ezt az ábráról leolvasni, hiszen ebben a méretben $\log n$ és n^δ tényezők könnyen összekeverhetők.



2. ÁBRA. Log-log ábra homogén M2 láncok keverési idejéről

Másrésről reverzibilis láncokra tudjuk, hogy a keverési idő nagyjából $n \log^\delta$ a 3.12. Következményből. A mérésekre illesztve $\delta = 2.02$ -t kapunk, ami azt sejteti, hogy a keverési idő korlátok közül az alsó az éles.

HIVATKOZÁSOK

- [1] E. CZEIZEL AND G. TUSNÁDY, *Aetiological studies of isolated common congenital abnormalities in Hungary*, Akadémiai Kiadó Budapest, 1984.
- [2] K. DAWSON, *The dynamics of infinitesimally rare alleles, applied to the evolution of mutation rates and the expression of deleterious mutations*, Theor. Popul. Biol., 55 (1999), pp. 1–22.
- [3] J. EDWARDS, *The genetic basis of common disease*, Am. J. Med., 34 (1963), pp. 627–638.
- [4] B. GERENCSÉR, *Markov chain mixing time on cycles*, Stoch. Proc. Appl., 121 (2011), pp. 2553 – 2570.
- [5] ———, *Effects of long range connections on Markov chain mixing times*, in Proceedings of the MTNS 2012, Melbourne, Australia, 2012.
- [6] B. GERENCSÉR, B. RÁTH, AND G. TUSNÁDY, *Multifactorial inheritance with selection*, Acta Math. Hung., (2012). Online First.
- [7] F. KELLY, *Reversibility and stochastic networks*, vol. 40, Wiley New York, 1979.
- [8] L. LOVÁSZ AND M. SIMONOVITS, *The mixing rate of Markov chains, an isoperimetric inequality, and computing the volume*, in 31st Annual Symposium on Foundations of Computer Science, Vol. I, II (St. Louis, MO, 1990), IEEE Comput. Soc. Press, Los Alamitos, CA, 1990, pp. 346–354.